

# 肾络通汤对慢性肾小球肾炎患者 TGF- $\beta_1$ , MMP-9 和 TMP-1 因子的影响

黄东华<sup>1\*</sup>, 何红涛<sup>2</sup>, 檀银川<sup>3</sup>

(1. 河北体育学院 校医院, 石家庄 050041; 2. 唐山市中医医院, 河北 唐山 063000;  
3. 河北省中医院, 石家庄 050000)

**[摘要]** **目的:**观察肾络通汤治疗慢性肾小球肾炎气虚血瘀证的临床疗效,并从抗炎和抗纤维化方面探讨其作用机制。**方法:**将140例慢性肾小球肾炎患者,采用分层区组,随机按数字表法分为对照组和观察组。对照组给予双嘧达莫片,50 mg/次,3次/d,口服;盐酸贝那普利片,10 mg/次,1次/d,口服。血脂异常者加用阿托伐他汀钙片,20 mg/次,1次/d,晚餐后口服。观察组西医处理措施同对照组,并加用肾络通汤,1剂/d。两组均连续服用16周。进行24 h尿蛋白定量(24 h UPR),血清白蛋白(ALB),肌酐(SCr),尿素氮(BUN)和尿常规检查,并计算肾小球滤过率(GFR);进行气虚血瘀证评分;检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6(IL-6),IL-1 $\beta$ , I型前胶原(PCI), III型前胶原(PCIII),透明质酸(HA)和层黏连蛋白(LN),转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和金属蛋白酶组织抑制剂-1(TMP-1)水平;治疗前后各检测1次。**结果:**观察组临床疗效有效率为87.69%,高于对照组的73.02%,( $\chi^2 = 4.384, P < 0.05$ );观察组中医证候疗效总有效率为90.77%,高于对照组的74.6%( $\chi^2 = 5.874, P < 0.05$ );治疗后观察组24 h UPR, SCr, BUN, 尿红细胞均低于对照组, ALB 高于对照组( $P < 0.05, P < 0.01$ );治疗后观察组GFR较治疗前升高( $P < 0.01$ ),并高于治疗后对照组( $P < 0.05$ );治疗后观察组血清TNF- $\alpha$ , IL-6和IL-1 $\beta$ 水平均低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组患者血清PCI, PCIII, HA和LN水平均低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组患者血清TGF- $\beta_1$ 和TMP-1水平均低于对照组( $P < 0.01$ ), MMP-9和MMP-9/TMP-1均高于对照组( $P < 0.05, P < 0.01$ )。**结论:**肾络通汤治疗CGN气虚血瘀证患者能减轻患者的蛋白尿,改善肾功能,提高血清白蛋白,减轻临床症状,提高疾病疗效和中医证候疗效,其作用机制可能与减轻炎症反应,调节TGF- $\beta_1$ , MMP-9和TMP-1等因子,抑制肾纤维化有关。

**[关键词]** 慢性肾小球肾炎; 气虚血瘀证; 肾络通汤; 炎症反应; 肾纤维化

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)15-0196-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017150196

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170511.0918.030.html>

**[网络出版时间]** 2017-05-11 9:18

## Effect of Shenluotong Decoction on TGF- $\beta_1$ , MMP-9 and TMP-1 in Chronic Glomerulonephritis

HUANG Dong-hua<sup>1\*</sup>, HE Hong-tao<sup>2</sup>, TAN Yin-chuan<sup>3</sup>

(1. Hebei Institute of Physical Education, Shijiazhuang 050041, China;  
2. Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan 063000, China;  
3. Hebei Traditional Chinese Medicine Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of Shenluotong decoction for chronic glomerulonephritis with Qi and blood stasis and to discuss its mechanism from anti-inflammatory and anti-fibrosis factors. **Method:** One hundred and forty patients with chronic glomerulonephritis were randomly divided into

**[收稿日期]** 20161222(146)

**[基金项目]** 河北省卫生计生厅科研基金项目(201204061)

**[通讯作者]** \*黄东华, 博士, 主治医师, 从事中西医结合肾病的临床及科研工作, Tel: 15354110328, E-mail: bjbwn133@163.com

control group and observation group by random number table. In control group, the patients received dipyrindamole tablets, 50 mg/time, 3 times/day, benazepril hydrochloride tablets, 10 mg/time, 1 time/day. For patients with dyslipidemia, added atorvastatin calcium tablets, 20 mg/time, 1 time/day after supper by oral administration. Based on the treatment of control group, patients in observation group added Shenluotong decoction formulation granules, 1 dose/day. The treatment course was 16 weeks in both groups. 24 hours' urinary protein quantification (24 h UPR), serum albumin, creatinine (SCr), urea nitrogen (Bun), urine routine examination were recorded. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated. And the scores of Qi and blood stasis were graded. Before and after treatment, levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), IL-1 $\beta$ , type I Pre-collagen (PC I), type III Pre-collagen (PC III), hyaluronic acid (HA), laminin (LN), transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TMP-1) were detected. **Result:** The clinical effective rate in observation group was 87.69%, higher than 73.02% in control group ( $\chi^2 = 4.384, P < 0.05$ ), and the total effective rate for traditional Chinese medicine (TCM) syndrome was 90.77% in observation group, higher than 74.6% in control group ( $\chi^2 = 5.874, P < 0.05$ ). Levels of 24 h UPR, SCr, BUN and Urinary red blood cells in observation group were lower than those in control group, and level of serum albumin was higher than that in control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) after treatment. As compared with the data before treatment, GFR was increased ( $P < 0.01$ ), in observation group after treatment, and it was higher than that in control group ( $P < 0.01$ ). Levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  and PC I, PC III, HA and LN and TGF- $\beta_1$  and TMP-1 in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ), and MMP-9 and MMP-9/TMP-1 ratio were higher than those in control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Shenluotong decoction formulation granules can relieve proteinuria and clinical symptoms, ameliorate renal function, improve serum albumin, increase disease efficacy and TCM syndrome effect in the patients with chronic glomerulonephritis with Qi and blood stasis, and its mechanism may be associated with reducing the inflammatory response, regulating levels of TGF- $\beta_1$ , MMP-9 and TMP-1, and inhibiting renal fibrosis.

[Key words] chronic glomerulonephritis; Qi and blood stasis; Shenluotong decoction; inflammatory; renal fibrosis

慢性肾小球肾炎 (chronic glomerulonephritis, CGN) 是多种原因引起的、主要为免疫炎症损伤介导、有多种病理类型、原发于肾小球的一组疾病。临床以水肿、高血压、蛋白尿、血尿为表现,起病隐匿,多种诱因均可导致病情复发、加重,使病情迁延进展,大部分患者发展成终末期肾衰 (ESRD),是导致 ESRD 的最主要原因,是我国维持性透析患者的首位原发病<sup>[1]</sup>。CGN 患者病情后期出现贫血、视网膜病变、固缩肾和尿毒症等,虽然肾脏替代治疗或肾移植疗法能降低患者的死亡率,但由于需要长周期的治疗、病情反复发作、医疗费用高,给患者及其家庭带来巨大的经济负担和沉重的生活压力<sup>[2]</sup>。CGN 的防治仍然是现代医学面临的难题,安全、有效,能改善 CGN 临床症状,阻止 CGN 病情进展的方法成为临床迫切需要。

CGN 中医归为“风水”、“肾风”、“水肿”等病证范畴,其病机特点为本虚标实,虚实相兼,肺、脾、肾虚为本,风寒湿热浊毒侵袭、瘀血交阻为标<sup>[1]</sup>。中

医采用辨证治疗、对症治疗、单味中药、中药注射剂等,中药具有抗炎、提高免疫、抗氧化、抗肾小球硬化等作用,在改善临床症状(蛋白尿、血尿、水肿)、等方面均获得明显疗效,具有从多途径、多靶点、多效应、副作用少的优点<sup>[3-4]</sup>。肾络通汤由黄芪、地龙、乌梢蛇、丹参等药物组成,为河北省中医院治疗肾病的协定方,具有益气活血、化瘀通络之功。研究显示肾络通汤调节脂质代谢;抑制氧化应激及细胞凋亡;抑制肾小球分泌 TNF- $\alpha$  及下调 TNF- $\alpha$  mRNA 的表达,减轻炎症损伤及炎性介质的表达;能抑制血清糖皮质激素诱导蛋白激酶及其 mRNA 表达,降低  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 表达,增加肾上腺髓质素 (ADM) 表达,起到抑制肾间质纤维化进程的作用<sup>[5-6]</sup>。本研究观察了肾络通汤治疗慢性肾小球肾炎气虚血瘀证的临床疗效,并从抗炎和抗纤维方面探讨了其作用机制。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 3 月—2016 年 5 月

河北省中医院肾内科门诊和住院部 140 例患者作为研究对象。采用分层区组,随机按数字表法分为对照组和观察组各 70 例。对照组男性 41 例,女 29 例;年龄 36~65 岁,平均 $(51.2 \pm 13.3)$ 岁;病程 3~10 年,平均 $(6.6 \pm 3.2)$ 年;病情程度<sup>[1]</sup>:轻度 22 例,中度 30 例,重度 18 例。观察组男性 38 例,女 32 例;年龄 35~67 岁,平均 $(50.8 \pm 12.6)$ 岁;病程 3~9 年,平均 $(6.4 \pm 3.0)$ 年;病情程度:轻度 20 例,中度 31 例,重度 19 例。两组患者年龄、性别、病程、病情程度等基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参照中华医学会肾脏病学分会 2011 年《临床诊疗指南-肾脏病学分册》<sup>[7]</sup>,有血尿、蛋白尿、管型尿、水肿、高血压病史;起病缓慢,病情迁延,时轻时重,肾功能逐步减退;排除继发性肾小球肾炎;B 超检测双肾可缩小,双肾实质病变;诊断不明确时,可行肾活检确诊。

**1.2.2 中医诊断标准** 气虚血瘀证辨证参照《中药新药临床研究指导原则》和文献<sup>[7]</sup>制定。主证为①疲倦乏力,少气懒言;②面色黧黑或晦暗,腰痛固定或呈刺痛。次证为颜面浮肿或肢体肿胀,肌肤甲错,肢体麻木;舌淡或舌色紫暗或有瘀点瘀斑,或有齿痕,脉细弱而涩。主证具备①和②中 1 项,次证 2 项,结合舌脉可确诊。

**1.3 纳入标准** ①符合原发性慢性肾小球肾炎西医诊断标准;②符合气虚血瘀证辨证者;③病程 $\geq 3$ 年;④年龄 20~65 岁,男女不限;⑤肾小球滤过率(GFR) $\geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ;⑥近 2 个月未使用过激素和免疫抑制剂治疗者;⑦研究经各自医院医学伦理委员会审查通过,均取得患者签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①各种原因导致的继发性肾损害;②妊娠或哺乳期妇女;③合并心、脑、肝、消化、血液系统严重疾病者;④肿瘤或精神病患者;⑤过敏体质或对药物过敏的患者;⑥慢性肾脏病 4 期或 5 期患者;⑦同期服用其他中药影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 基础治疗<sup>[1]</sup>,患者注意休息,避免劳累过度 and 感染;戒烟,限制饮酒,减肥;限制盐的摄入量;限制食蛋白质和磷的摄入;适当体育锻炼。对照组口服双嘧达莫片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 H31022813),50 mg/次,3 次/d;盐酸贝那普利片(北京诺华制药有限公司,国药准字 H20000292),10 mg/次,1 次/d,口服。血脂异常采用阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408),20 mg/次,1 次/d,晚餐后口服。

观察组西医处理措施同对照组,加用肾络通汤,药物组成:黄芪 30 g,丹参 20 g,地龙 10 g,僵蚕 10 g,乌梢蛇 10 g,茯苓 20 g,大黄 6 g。随证加减:脾虚纳差者加党参 20 g,山药 20 g,谷芽 15 g,麦芽 15 g;气虚日久损阳者加杜仲 15 g,淫羊藿 15 g,肉桂 6 g;蛋白尿者加芡实、金樱子、山药各 15 g;水肿者加泽泻、白术、猪苓各 15 g;湿热者加薏苡仁 30 g,通草 15 g,金钱草 20 g,饮片由河北省中医院中药房统一提供,每剂药物均由煎药室煎煮 2 次,合并药液 400 mL,分早晚 2 次内服。两组均连续服用 16 周。

**1.6 观察指标** ①理化指标进行 24 h 尿蛋白定量(24 h UPR),血清白蛋白(ALB),肌酐(SCr),尿素氮(BUN)和尿常规检查,并计算 GFR,治疗前后各检测 1 次。②气虚血瘀证,分级与评分标准参考《中药新药临床研究指导原则》,症状分为无、轻、中、重 4 级,主证分别记录 0,2,4,6 分,次证记 0,1,2,3 分;治疗前后各评价 1 次。③炎症因子检测,肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素 6 (IL-6)和 IL-1 $\beta$ ;清晨空腹抽取肘静脉血 4 mL,室温静置 10 min,以 3 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,离心 10 min,分离血清,于 -70  $^{\circ}\text{C}$  冰箱保存待测;采用酶联免疫吸附法,试剂盒(南京建成生物公司,批号 20151232),治疗前后各检测 1 次。④抗纤维化机制检测,I 型前胶原(PCI),III 型前胶原(PCIII),透明质酸(HA)和层黏连蛋白(LN),TGF- $\beta_1$ ,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和金属蛋白酶组织抑制剂-1(TMP-1),采用放射免疫法检测 PCI,PCIII,HA 和 LN,试剂盒(军事医学科学院,批号均为 20151071)。TGF- $\beta_1$ ,MMP-9 和 TMP-1 采用酶联免疫吸附法,试剂盒(南京建成生物公司,批号均为 20160105);治疗前后各检测 1 次。

**1.7 疗效评定标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》。①临床疗效的评定分为临床控制,症状及阳性体征完全消失,尿蛋白及尿红细胞持续转阴,尿蛋白定量 $< 0.2 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ ,肾功能恢复或保持正常,持续 3 个月以上。显效,症状及阳性体征基本消失,尿蛋白及尿红细胞较治疗前减少 $\geq 50\%$ ,肾功能恢复或保持正常,或 SCr 较基础值无变化或升高 $< 50\%$ ,持续 3 个月以上;有效,症状及阳性体征明显好转,尿蛋白及(或)红细胞较治疗前减少 $\geq 25\%$ ,肾功能改善持续 3 个月以上,SCr 较基础值升高 $< 100\%$ ;无效,临床表现与实验室检查无任何改善。②中医证候疗效痊愈为疗效指数 $\geq 90\%$ ;显效为疗效指数 $\geq 70\%$ , $< 90\%$ ;有效为疗效指数 $\geq 30\%$ , $< 70\%$ ;无效为疗效指数 $< 30\%$ 。

**1.8 统计学处理** 数据采用 SPSS 20.0 统计分析软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床试验完成情况** 对照组剔除 2 例、脱落 4 例,中止 1 例,完成 63 例;观察组剔除 1 例、脱落 2 例,中止 2 例,完成 65 例。

**2.2 两组患者临床疗效比较** 观察组临床疗效有效率为 87.69%,对照组为 73.02%,观察组有效率高于对照组,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.384, P < 0.05$ ),结果见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy in two groups

| 组别 | 例数 | 临床控制<br>/例(%) | 显效<br>/例(%) | 有效<br>/例(%) | 无效<br>/例(%) | 总有效<br>率/%          |
|----|----|---------------|-------------|-------------|-------------|---------------------|
| 对照 | 63 | 6(9.52)       | 22(34.92)   | 18(28.57)   | 17(26.98)   | 73.02               |
| 观察 | 65 | 10(15.38)     | 28(43.07)   | 19(29.23)   | 8(12.31)    | 87.69 <sup>1)</sup> |

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ (表 2 同)。

**2.3 两组患者中医证候疗效比较** 观察组中医证候疗效总有效率为 90.77%,对照组为 74.6%,观察

表 3 两组患者治疗前后理化指标变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of physical and chemical indicators in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | 24 h UPR/g                  | ALB<br>/g·L <sup>-1</sup>    | BUN<br>/mmol·L <sup>-1</sup> | SCr<br>/μmol·L <sup>-1</sup>  | 尿红细胞<br>/个·HP <sup>-1</sup>  | GFR<br>/mL·min <sup>-1</sup>  |
|----|----|-----|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 对照 | 63 | 治疗前 | 1.72 ± 0.33                 | 35.87 ± 2.95                 | 7.18 ± 1.53                  | 110.41 ± 24.72                | 29.08 ± 4.61                 | 51.71 ± 12.06                 |
|    |    | 治疗后 | 1.40 ± 0.31 <sup>2)</sup>   | 41.61 ± 3.52 <sup>2)</sup>   | 6.51 ± 1.47 <sup>1)</sup>    | 95.28 ± 18.63 <sup>1)</sup>   | 22.15 ± 3.06 <sup>1)</sup>   | 55.37 ± 16.19                 |
| 观察 | 65 | 治疗前 | 1.75 ± 0.35                 | 35.17 ± 3.04                 | 7.21 ± 1.60                  | 108.69 ± 22.58                | 28.84 ± 4.22                 | 50.92 ± 13.72                 |
|    |    | 治疗后 | 1.18 ± 0.30 <sup>2,3)</sup> | 44.68 ± 4.27 <sup>2,3)</sup> | 6.03 ± 1.36 <sup>2,3)</sup>  | 81.75 ± 16.07 <sup>2,4)</sup> | 17.52 ± 2.81 <sup>2,4)</sup> | 63.25 ± 18.43 <sup>2,3)</sup> |

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ (表 6 同)。

**2.4 两组患者治疗前后理化指标变化情况比较** 治疗前两组患者 24 h UPR,ALB,SCr,BUN,尿红细胞和 GFR 比较,差异无统计学意义;治疗后两组患者 24 h UPR,SCr,BUN,尿红细胞均有下降,两组患者 ALB 均有升高,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ),治疗后观察组 24 h UPR,SCr,BUN,尿红细胞均低于对照组,ALB 高于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ );对照组 GFR 治疗前后变化,差异无统计学意义,治疗后观察组 GFR 较治疗前升高 ( $P < 0.01$ ),并高于治疗后对照组水平,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),结果见表 3。

**2.5 两组患者治疗前后血清 TNF-α, IL-6 和 IL-1β 水平变化情况比较** 治疗前两组患者血清 TNF-α, IL-6 和 IL-1β 水平比较,差异无统计学意义;治疗后两组患者血清 TNF-α, IL-6 和 IL-1β 水平均明显下降 ( $P < 0.01$ ),治疗后观察组血清 TNF-α, IL-6 和 IL-1β 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),结果见表 4。

**2.6 两组患者治疗前后血清 HA, PC III, LN 和 PC I 变化情况比较** 治疗前两组患者血清 HA, PC III, LN 及 PC I 水平比较,差异无统计学意义;治疗后两组患者血清 HA, PC III, LN 及 PC I 水平均明显降低 ( $P < 0.01$ ),治疗后观察组患者血清 HA, PC III, LN 和 PC I 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),结果见表 5。

组总有效率高于对照组,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.874, P < 0.05$ ),结果见表 2。

表 2 两组患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of efficacy for traditional Chinese medicine TCM syndrome in two groups

| 组别 | 例数 | 痊愈<br>/例(%) | 显效<br>/例(%) | 有效<br>/例(%) | 无效<br>/例(%) | 总有效<br>率/%          |
|----|----|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------------|
| 对照 | 63 | 7(11.11)    | 24(38.09)   | 16(25.39)   | 16(25.39)   | 74.60               |
| 观察 | 65 | 13(20.00)   | 31(49.20)   | 15(23.07)   | 6(9.52)     | 90.77 <sup>1)</sup> |

**2.7 两组患者治疗前后血清 TGF-β<sub>1</sub>, MMP-9, TMP-1 和 MMP-9/TMP-1 变化情况比较** 治疗前两组患者血清 TGF-β<sub>1</sub>, MMP-9 和 TMP-1 水平比较,差异无统计学意义;治疗后两组患者血清 TGF-β<sub>1</sub> 和 TMP-1 均明显下降, MMP-9 和 MMP-9/TMP-1 均升高 ( $P < 0.01$ ),治疗后观察组患者血清 TGF-β<sub>1</sub> 和 TMP-1 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ),结果见表 6。

## 3 讨论

CGN 的发病机制非常复杂,抗原对机体免疫系统产生免疫刺激引起机体的抗体,形成抗原抗体免疫

表 4 两组患者治疗前后血清 TNF- $\alpha$ , IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | IL-1 $\beta$                     | TNF- $\alpha$                    | IL-6                             |
|----|----|-----|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 对照 | 63 | 治疗前 | 30.61 $\pm$ 7.23                 | 27.83 $\pm$ 4.62                 | 24.53 $\pm$ 4.76                 |
|    |    | 治疗后 | 22.39 $\pm$ 4.66 <sup>1)</sup>   | 20.28 $\pm$ 3.13 <sup>1)</sup>   | 18.41 $\pm$ 2.52 <sup>1)</sup>   |
| 观察 | 65 | 治疗前 | 29.80 $\pm$ 6.59                 | 28.03 $\pm$ 4.75                 | 25.15 $\pm$ 5.02                 |
|    |    | 治疗后 | 18.49 $\pm$ 3.74 <sup>1,2)</sup> | 17.32 $\pm$ 2.85 <sup>1,2)</sup> | 15.64 $\pm$ 2.09 <sup>1,2)</sup> |

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 5 同)。

表 5 两组治疗前后 HA, PCⅢ, LN 和 PC I 变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of changes of levels of HA, PCⅢ, LN and PC I in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 时间  | 例数 | HA                                 | PCⅢ                               | LN                                 | PC I                               |
|----|-----|----|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 治疗 | 治疗前 | 63 | 194.63 $\pm$ 37.28                 | 86.51 $\pm$ 14.26                 | 251.67 $\pm$ 32.43                 | 243.71 $\pm$ 33.49                 |
|    | 治疗后 |    | 161.27 $\pm$ 32.46 <sup>1)</sup>   | 74.39 $\pm$ 13.71 <sup>1)</sup>   | 205.48 $\pm$ 30.28 <sup>1)</sup>   | 197.81 $\pm$ 29.76 <sup>1)</sup>   |
| 观察 | 治疗前 | 65 | 202.41 $\pm$ 40.25                 | 87.73 $\pm$ 13.80                 | 246.77 $\pm$ 34.59                 | 242.82 $\pm$ 31.73                 |
|    | 治疗后 |    | 130.26 $\pm$ 28.17 <sup>1,2)</sup> | 65.43 $\pm$ 12.37 <sup>1,2)</sup> | 163.59 $\pm$ 27.43 <sup>1,2)</sup> | 151.04 $\pm$ 26.82 <sup>1,2)</sup> |

表 6 两组患者治疗前后血清 TGF- $\beta_1$ , MMP-9, TMP-1 和 MMP-9/TMP-1 比值变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of changes of levels of TGF- $\beta_1$ , MMP-9, TMP-1 and MMP-9/TMP-1 in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 时间  | 例数 | TGF- $\beta_1$ /ng $\cdot$ L <sup>-1</sup> | TMP-1/ $\mu$ g $\cdot$ L <sup>-1</sup> | MMP-9/ $\mu$ g $\cdot$ L <sup>-1</sup> | MMP-9/TMP-1                     |
|----|-----|----|--------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 63 | 366.82 $\pm$ 52.73                         | 106.92 $\pm$ 18.75                     | 53.57 $\pm$ 11.83                      | 0.52 $\pm$ 0.13                 |
|    | 治疗后 |    | 289.27 $\pm$ 46.15 <sup>1)</sup>           | 91.57 $\pm$ 17.83 <sup>1)</sup>        | 60.64 $\pm$ 15.04 <sup>1)</sup>        | 0.63 $\pm$ 0.15 <sup>1)</sup>   |
| 观察 | 治疗前 | 65 | 374.75 $\pm$ 56.08                         | 111.24 $\pm$ 20.32                     | 51.86 $\pm$ 10.43                      | 0.50 $\pm$ 0.11                 |
|    | 治疗后 |    | 231.53 $\pm$ 40.39 <sup>1,2)</sup>         | 77.43 $\pm$ 15.38 <sup>1,2)</sup>      | 68.23 $\pm$ 16.58 <sup>1,3)</sup>      | 0.84 $\pm$ 0.18 <sup>1,2)</sup> |

复合物,后者沉积或为肾小球所捕捉,肾小球基底膜和系膜区,破坏肾小球基底膜的滤过屏障,激活机体的炎症反应,引起系膜细胞损伤,而导致肾炎的发生;同时免疫复合物可激活补体,诱导一系列细胞因子,使毛细血管的通透性增加,层黏连蛋白和 IV 型胶原及 I 型胶原基质表达的增加,足细胞膜和细胞内质网损伤,肾小球滤过屏障功能破坏,导致蛋白尿的发生<sup>[8]</sup>。炎症细胞在肾脏病的发生发展中有重要的作用,如巨噬细胞能通过分泌转化生长因子 TGF- $\beta_1$  等促进肾间质纤维化,也能释放内皮素、血小板活化因子等影响肾小球血流动力学,损伤肾小管,降低肾小球滤过率<sup>[9]</sup>。活化的肾小球系膜细胞能产生 TNF- $\alpha$ , IL-6 等致炎介质,刺激肾小球系膜细胞合成降解胶原和基底膜的中性蛋白酶破坏肾小球,加重肾小球中性粒细胞浸润,促进内皮细胞和巨噬细胞的促凝血活性,加剧其损伤程度<sup>[10]</sup>。其他如高血压、高血糖和大量蛋白尿等非免疫介导性因素可导致肾或加重肾脏高血流动力学的异常,后者会导致肾小球系膜基质合成增多,并伴发基质细胞脂质代谢异常,与细胞因子相互作用引起肾小管间质病变从而进一步加重了肾小球硬化和肾实质缺血性损伤<sup>[11]</sup>。免疫炎症因素非免疫介导性因素相互影响,形成恶性循环,促进肾脏纤维化发生、发展。

中医认为多种慢性疾病迁延日久脏腑虚损,正气亏虚者脏腑功能低下,易感外邪,加之伏邪着崇,导致疾病缠绵;瘀血的形成既是致病因子又是病理产物,“久病人络”“久病成瘀”,肾与“瘀证”的密切关系。惟瘀去方能生新,故行气活血化瘀显得尤为重要<sup>[12]</sup>。调查显示血瘀是 CGN 最主要标实之一,血瘀型患者血清 IV 型胶原 (Col IV) 水平增高最明显,而 Col IV 与 CGN 患者肾小管损伤及间质纤维化进展密切相关<sup>[13]</sup>。益气活血中药能降低慢性肾病患者的蛋白尿,能抑制慢性肾脏病肾纤维化,具有多靶点效应,且毒副作用小<sup>[14]</sup>。

肾络通汤中黄芪益气补虚,丹参养血活血,川芎行气活血通络,地龙、僵蚕、乌梢蛇性喜走窜,善入络脉,搜风祛痰,化瘀通络,鳖甲软坚散结,大黄化湿泻浊。全方通补并用、标本兼顾,共奏益气活血、化瘀通络之功<sup>[5]</sup>。黄芪调节 nephrin, podocin 的表达,降低减少 IgA 肾病大鼠尿蛋白<sup>[15]</sup>。地龙、乌梢蛇抑制系膜增生性肾炎大鼠诱导型一氧化氮合酶和内皮素表达,降低大鼠蛋白尿,升高血白蛋白<sup>[16]</sup>。地龙、丹参能改善肾脏血循环,调节血脂,延缓肾脏疾病进展;大黄可抑制人肾成纤维细胞在 DNA 合成,延迟细胞周期的进程,抑制细胞增殖<sup>[6]</sup>。前期大量的实验研究显示肾络通汤具有多靶点的抗炎、抗肾纤维化的

作用<sup>[5-6]</sup>。

本研究显示治疗后观察组 24 h UPR, SCr, BUN, 尿红细胞低于对照组, 血清白蛋白高于对照组, 治疗后观察组 GFR 较治疗前升高, 提示了肾络通汤治疗 CGN 气虚血瘀证患者能减轻患者的蛋白尿, 改善肾功能, 提高血清白蛋白。观察组临床疗效有效率为 87.69%, 高于对照组的 73.02%, 中医证候疗效总有效率为 90.77%, 高于对照组的 74.6%, 提示了肾络通汤的使用改善了中医症状, 提高了临床疗效。

TNF- $\alpha$ , IL-6 和 IL-1 $\beta$  是重要促炎症因子, 在 CGN 的发生、发展中起着重要作用。其在 CGN 患者过度表达, 导致机体 T 淋巴细胞功能紊乱, 加重肾的损伤程度<sup>[10]</sup>。本研究显示治疗后观察组患者血清 TNF- $\alpha$ , IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平均低于对照组, 表明了肾络通汤具有抑制患者炎症介质, 从而减轻炎症导致的损伤, 这与前期的实验结果基本一致<sup>[5]</sup>。

细胞外基质 (ECM) 的合成和降解失衡, 挤压毛细血管, 致使其闭塞, 减小过滤范围, 最后导致肾组织结构的损伤, 是导致肾间质纤维化、肾小球硬化重要机制。层黏连蛋白、透明质酸和胶原纤维是 ECM 重要组成部分, 血清中层黏蛋白和透明质酸水平升高是肾纤维化诊断的重要指标<sup>[17]</sup>。TGF- $\beta_1$  是公认的致肾纤维化因子, 能刺激 ECM 的合成, 抑制基质金属蛋白酶类 (MMPs) 的表达, 促进内源性特异性抑制因子活性, 从而阻断 ECM 的降解, 并对炎症反应和免疫抑制具有一定的调节作用<sup>[18]</sup>。MMPs 是调节 ECM 的主要酶, 其中 MMP-9 是降解 IV 型胶原专一酶, 并能降解明胶 I, V, VII 型胶原; 而 TIMP-1 主要抑制 MMPs 家族中 MMP-9 等因子, 导致二者比例失衡; TIMP-1 通过抑制 ECM 的降解过程导致 ECM 积聚, TIMP-1 是参与肾小球硬化及间质纤维化的主要降解酶<sup>[19]</sup>。本研究显示治疗后观察组 PC I, PC III, HA, LN, TGF- $\beta_1$  和 TIMP-1 水平均低于对照组, MMP-9 和 MMP-9/TIMP-1 均高于对照组, 提示了肾络通汤调节 TGF- $\beta_1$ , MMP-9 和 TIMP-1 等因子水平, 促成了 ECM 降解, 从而抑制了肾纤维化的进展。

#### [参考文献]

[1] 中华中医药学会. 慢性肾小球肾炎诊疗指南 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(9): 128-129.  
[2] 钟先阳, 童俊容, 张虹. 慢性肾小球肾炎应用中西医结合防治路径研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(3): 264-265.  
[3] 罗家佩. 中医治疗慢性肾小球肾炎临床研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(6): 130-133.

[4] 刘金涛, 金燕, 李福凤. 中医药治疗慢性肾小球肾炎研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(10): 2127-2129.  
[5] 王箏, 梁丽娟, 王聪慧, 等. 肾络通对梗阻性肾病大鼠炎症介质及血清糖皮质激素诱导蛋白激酶 1 表达的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(1): 53-56.  
[6] 刘丽, 方敬, 丁奇峰, 等. 肾络通对系膜增生性肾小球肾炎大鼠血脂代谢及肿瘤坏死因子表达的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(3): 512-516.  
[7] 中华医学会肾脏病学分会. 临床诊疗指南. 肾脏病学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 5.  
[8] Kozkovskaia L V, Bobkova I N, Plieva O K, et al. Role of the study of urinary molecular mediators of immune inflammation and renal fibrosis in chronic glomerulonephritis [J]. Ter Arkh 2004, 76(9): 84-87.  
[9] 刘雪梅, 马瑞霞, 朱月华, 等. 肥大细胞、巨噬细胞及转化生长因子在 IgA 肾病患者肾组织中的浸润及意义 [J]. 中国组织工程研究, 2007, 11(8): 1485-1488.  
[10] 邓菲, 张萍, 冯静, 等. 来氟米特对慢性肾小球肾炎大鼠炎症介质和免疫功能的影响 [J]. 四川大学学报医学版, 2016, 47(2): 217-221.  
[11] Paust H J, Ostmann A, Erhardt A, et al. Regulatory T cells control the Th1 immune response in murine crescentic glomerulonephritis [J]. Kidney International, 2011, 80(2): 154-64.  
[12] 祁爱蓉, 李顺民. 李顺民教授治疗慢性肾炎经验辑要 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3845-3847.  
[13] 赵瑞宝. 慢性肾炎血清 FN、Col IV 水平与中医证型的相关性研究 [J]. 光明中医, 2011, 26(1): 12-15.  
[14] 何立群, 唐英, 张昕贤, 等. 基于抗肾纤维化的益气活血方及有效成分对慢性肾脏病疗效机制分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(4): 283-285.  
[15] 陆慧瑜, 蒋小云, 陈丽植, 等. 黄芪对 IgA 肾病大鼠蛋白尿及肾组织表达 nephrin, podocin 的影响 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2011, 26(17): 1318-1321.  
[16] 包红, 万美燕, 于俊生, 等. 地龙、乌梢蛇对系膜增生性肾炎大鼠诱导型一氧化氮合酶、内皮素-1 表达的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(12): 1034-1037.  
[17] 农聪, 黄辉. 血清细胞因子及纤维化指标与慢性肾衰的关系 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(10): 1343-1345.  
[18] K. Kiliš -Pstrusińska, D. Zwolińska, A. Medyńska. Transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) in serum and urine of children with chronic glomerulonephritis [J]. Adv Clin Med, 2004, 13(2): 255-260.  
[19] 王亿平, 唐锦裳, 王东, 等. 参地颗粒对慢性肾炎脾肾亏虚证患者血清 MMP-9/TIMP-1 的干预作用 [J]. 中成药, 2015, 37(1): 54-57.

[责任编辑 何希荣]